



KOREAN PATENT ABSTRACTS(KR)

Document Code: B1

(11) Publication No. 1019990195886 (44) Publication Date. 19990218

(21) Application No. 1019960051572 (22) Application Date. 19961101

(51) IPC Code:

A61K 35/78

(71) Applicant:

SAM CHUN DANG PHARM. CO., LTD.

(72) Inventor:

KONG, CHEONG SAN

KWAK, GYEONG EUN

LEE, JEONG SIK

LEE, SONG DEU

(30) Priority:

(54) Title of Invention

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING DIABETES

(57) Abstract:

PURPOSE: A pharmaceutical composition for treating diabetes is provided, which reduces blood sugar only in case of diabetes patients but does not reduce blood sugar in case of normal persons, decreases lipid concentration in blood, and shows diabetes-prevention effect, and complication-prevention and treatment effect, especially on insulin-independent diabetes(The type II).

CONSTITUTION: A process for the preparation of pharmaceutical composition for treating diabetes comprises: (1) pulverizing vegetable worms into fine powder; (2) pulverizing ox bezoar into fine powder; (3) extracting by distilling volatile refined oil ingredient of Atractylodis Rhizoma alba, Moutan Cortex Radicis and Atractylodis Rhizoma, followed by mixing with cyclodextrine and ethanol, drying, and grinding finely into powder phase; (4) filtering the residue after adding water, and filtering to separate solution after mixing the residue with herb medicines(e.g., Carthami Flos, Astragali Radix, Corni Fructus, Lycii Fructus, Puerariae Radix, Rehmanniae Radix, etc), mixing with the solution of the residue, filtering, concentrating, filtering after adding ethanol, and concentrating the filtered solution into an ointment state; (5) mixing (1),(2),(3) and (4) to get the objective composition.

COPYRIGHT 2001 KIPO

If display of image is failed, press (F5)

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ (11) 등록번호 10-0195886
A61K 35 /78 (24) 등록일자 1999년02월 18일

(21) 출원번호 10-1996-0051572 (65) 공개번호 특 1998-0033798
(22) 출원일자 1996년 11월 01일 (43) 공개일자 1998년 08월 05일

(73) 특허권자 삼천당제약주식회사 김상조
서울특별시 영등포구 영등포동7가 94-97
(72) 발명자 이장식
서울특별시 강동구 상일동 124 고덕주공아파트 615-104
김청산
충북 하얼빈시 남강구 서대조가 395 호
이광득
서울특별시 동작구 상도동 126-120
김영은
서울특별시 양천구 신정6동 314 옥동아파트 810-504
(74) 대리인 김희중, 천국광

출원인: 삼천당제약주식회사

(54) 당뇨병 치료용 의약조성물

요약

본 발명은 병약제를 이용한 당뇨병 치료용 조성물에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 17종의 주성약성분, 즉 동충하초, 무화, 석류화, 황파, 수질, 흰장근, 황정, 귀저우, 산수유, 목단파, 지골피, 구기자, 백출, 창출, 황련, 갈근 및 생지황을 함유하는 당뇨병 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 이들 17종의 주성약성분 이외에도 필요에 따라 당분물, 미정유, 아성, 단성, 총성, 지드, 복령, 황파, 상백과, 오미자, 계단과, 천향분, 대황, 산약, 백사, 허수오, 도라지, 마르, 감출, 진주 및 한약재에서 선택한 추가의 보조성약성분을 함유할 수 있다. 본 발명에 따르는 조성물은 정상인의 혈당을 저하시키지 않으면서 당뇨병 환자의 경우에만 혈당을 강하시키고 혈중지질 농도를 저하시키는 작용을 하고 당뇨병 예방, 합병증 예방 및 치료효과를 갖는 약제로서, 특히 인슐린 의존성 당뇨병(제1형 당뇨병)에 치료효과가 뛰어나고, 인슐린 의존성 당뇨병(제1형 당뇨병)에도 상당한 효과를 나타낸다.

영역

발명의 상세한 설명

본 발명은, 제1

황화, 황기, 수질, 호장근, 황정, 귀전우, 산수유, 복단피, 지골피, 구기자, 백출, 창출, 황련, 갈근 및 생지황의 17종의 생약을 조생약성분으로 함유하는 당뇨병 치료용 생약조성물에 관한 것이다.

상기한 바와 같은 17종의 주생약성분을 배합하여 조성된 본 발명의 생약조성물은 이들 각각의 생약성분의 다양한 작용에 의해 당뇨 증소 및 하소의 당뇨병에 의해 야기될 수 있는 각종 증상을 모두 적절히 치료할 수 있을 뿐 아니라 부작용이나 독성이 거의 없어 효과적인 당뇨병 치료제로 사용할 수 있다. 이하에서는 본 발명의 조성물에서 각각의 생약성분이 어떠한 작용을 나타냄으로써 복합적인 당뇨병 치료효과가 나타나는지를 구체적으로 설명하고자 한다.

당뇨병은 대사성 소변성 질환이므로 신체의 모든 기능이 저하되고 기가 약해진 상태이므로, 본 발명의 조성물에서는 대표적인 보기제(補氣劑)로 승평하는 황기와 백출을 다하여 비장을 보하고 비기(脾氣)를 북돋아준다.

황기는 특히 체내의 진액을 만들고(生津), 비 폐장의 열을 내려 갈증을 없애는 작용(止渴)이 강하다. 한편, 백출은 그 맛이 쓰므로(苦), 비위의 습을 제거하고(除濕), 약해진 비장기능을 보하여 혈당강화작용을 나타낸다.

당뇨병을 치료하기 위해서는 고혈당을 정상치로 강하시키는 작용도 중요하지만 정상치로 강해진 혈당을 계속 유지시켜 주는 작용도 매우 중요하며, 따라서 본 발명의 조성물에서는 정상혈당을 유지시키기 위한 성분으로서 창출을 첨가하였다. 창출은 백출과는 달리 비장의 기능을 유지시키는 작용이 있어 정상화된 혈당을 지속시키는 작용을 한다.

본 발명의 조성물에서 갈근은 소갈증과를 제거하기 위한 성분으로 함유된다. 이러한 갈근의 효과는 [신농본초]에 소갈, 몸품의 열증, 구토, 여러 가지 마리를 다스리고 음기(陰氣)를 잃으며 여러 가지 독을 해독한다라고 기재되어 있고, [동의보통]에는 소갈과 추위에 강한 것과 구역에 강한 것을 치료한다라고 수록되어 있는 것으로부터 알 수 있으며, 또한 갈근은 양기(陽氣)를 자극하여 상승시키는 작용이 있다.

조생약성분중의 복단피, 지골피, 구기자, 산수유 및 생지황은 신장과 음기를 강화하고 보해주는 작용이 있어서 하소의 치료에 효과적이다. 복단피는 출종의 습을 화(火)를 치료하고 번열을 없애는 것으로 [본초강취]에 기술되어 있는 관악같이 열을 내리고 수혈을 풀거져서 당뇨병에 의한 혈관성 질환을 치료 및 예방한다. 지골피는 신장을 보하는 작용인에 열을 없애주는 작용이 있다.

생지황(生地黄)과 생지갈(生地黄湯)하는 작용이 있어서 상소를 치료하며 생지황, 천호분, 오미자 등을 가하면 그 효과가 더욱 상승된다. 한편, 구기자는 보신하여 정(精)의 양성을 도와 신허에 의한 무정(遺精)을 치료하며 폐를 온약하게 하고 양간(養肝)하는 성질이 있으므로 눈을 밝게 한다.

산수유는 간을 따뜻하게 하며 수렴작용이 있으므로 신장의 부족에 의한 무정, 무뇨(遺尿) 등에 널리 사용된다. 생지황은 심, 간, 신에 주로 작용하여 자음양혈(滋陰養血)작용이 강하며 당뇨병에 의한 단백질, 구갈에 효과적이며 생지황을 이용하여 소갈증에 이미 사용되는 한방제제들은 생지황 외에 맥문동 및 사삼을 다한 옥위탕, 산수유, 황기, 신약 등을 다한 자제음(滋液飲) 등이 있다.

생지황이 신력을 보하고 정(精)과 혈을 북돋아 주는 반면, 황정은 비장을 보하고 폐를 온약하게 하여 당뇨 증소, 증소의 치료에 이용한다. 특히 황기 등과의 배합 그 효능이 더욱 상승되었다. 또한 토끼를 이용한 동물실험결과, 혈관에 직접 작용하여 혈압을 낮추고 혈중지질치를 감소시키며 정상동맥경화중에도 효과적이었고 신장기능 저하에 의한 고혈당의 강화작용을 나타내었다.

호장근과 황정, 갈근 수질을 함유하고 있다. 호장근은 이러한 작용을 더하여 당뇨병에 의한 혈장비당의 기능상실을 예방, 회복하므로 당뇨병 증상을 및 합병증을 치료시킬 수 있고, 이러한 사실은 1970년도 중국 [福建藥物志(福建藥物志)]에도 보고되어 있다.

수질을 갖는 호장근, 비장의 습을 말라지고 수혈을 제거하여 불조수환을 거절해 줌으로써 당뇨병에 의한 말초혈관질환 증상을 치료하는데도 사용된다.

동충하초(冬蟲夏草)는 소장에 작용하여 모든 추증을 개선하기 위해 사용되며 음양의 평정법이 있으므로 체질에 무관하게 사용할 수 있는 보양제로서 하초의 개선을 위해 배합되었다.

황련은 중초(中焦)(위, 위, 대장)에 주로 작용하며, 그 작용이 대고대한(大寒大寒)하므로 한(寒)으로서 비위의 열을 식히고 구토(苦吐)로서 습을 말려주므로 중초의 치료에 이용되며 이는 [진주리]에 기술되어 있다.

서충화는 다량 사용시 과혈(破血)작용이 있으나 소량 사용시 양혈작용이 있으므로 신체전반의 혈류를 개선하고 특히 당뇨병에 의한 신혈관 이상을 통해 신기능을 향상시킨다.

귀전유 추출액을 투가에게 투여하여 혈당강화작용을 확인하였다. 이는 췌장의 β 세포를 증식시키고, α 세포를 위축시킴으로써 인슐린 분비를 증가시키는 때문이다.

우황은 한방의 대표적인 청혈해독제로서 당뇨병성 혈당을 개선하기 위하여 배합되었다.

상기한 바와 같이 본 발명의 조성물에서는 각각의 주성약성분의 작용이 조합되어 나타나므로, 기존에 사용되던 한방제제와 당뇨, 중초 또는 하초 각각만을 치료할 수 있었던 것에 반해 당뇨병의 근본원인을 제거하고 당뇨병으로 인하여 허약해진 신장기능을 회복시켜주어 다양한 증의 당뇨병에 대해서도 우수한 치료효과를 나타낼 수 있다.

본 발명에 포함된 조성물에서 각 주성약성분의 조성비율은 각각의 건조중량을 기준으로 하여 동충하초 0.1-5, 우황 0.01-1, 서충화 0.5-5, 황기 10-20, 수질 1-10, 호정근 5-15, 황정 10-20, 귀전유 10-20, 산수유 10-20, 복단괴 10-20, 지골과 10-20, 구기자 10-20, 박출 5-15, 창출 10-20, 황련 5-15, 갈근 10-20, 성지황 10-20의 비로 조합하여 사용한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물에서는 각각의 주성약성분을 중량기준으로 하여 동충하초 0.5-2, 우황 0.05-0.2, 서충화 2-5, 황기 13-18, 수질 3-7, 호정근 9-12, 황정 13-18, 귀전유 13-18, 산수유 13-18, 복단괴 13-18, 지골과 13-18, 구기자 13-18, 박출 6-11, 창출 13-18, 황련 6-12, 갈근 13-18, 성지황 13-18의 비로 조합한다. 특히 바람직하게는 동충하초, 우황, 서충화, 황기, 수질, 호정근, 황정, 귀전유, 산수유, 복단괴, 지골과, 구기자, 박출, 창출, 황련, 갈근, 성지황을

1:0.1:2.5:15:5:10:15:15:15:15:15:15:10:15:10:15:15의 중량비로 배합하여 사용한다. 위와 같은 조성비는 각각의 성약성분이 갖는 유효성분과 부작용 등을 고려하여 찾아낸 것이며, 그 비율의 범위를 벗어난 경우에는 효과와 급격한 부작용이 나타날 수 있다.

본 발명의 조성물에는 또한 더욱 강력한 혈당강화작용을 얻기 위하여, 물고게 껍질, 맥문동, 육종공, 사삼, 단삼, 홍삼, 지모, 복령, 황백, 오미자, 오미자, 복령, 다령, 복단괴, 황백 및 합해본 각각 5-15 중량부, 바람직하게는 8-12 중량부씩의 양으로 포함할 수 있으며, 홍삼, 오미자 및 오미자는 각각 1-10 중량부, 바람직하게는 3-7 중량부씩의 양으로 배합하고, 그 외 산삼은 각각 0.5-5 중량부, 바람직하게는 2-3 중량부의 비로, 산약은 10-20 중량부, 바람직하게는 13-18 중량부의 양으로 배합할 수 있다.

본 조성약성분이 첨가되는 경우에 이들의 첨가량은 건조중량을 기준으로 하여 맥문동, 사삼, 천화본, 육종공, 단삼, 산수유, 오미자, 지모, 복령, 오미자, 복령, 다령, 복단괴, 황백 및 합해본 각각 5-15 중량부, 바람직하게는 8-12 중량부씩의 양으로 포함할 수 있으며, 홍삼, 오미자 및 오미자는 각각 1-10 중량부, 바람직하게는 3-7 중량부씩의 양으로 배합하고, 그 외 산삼은 각각 0.5-5 중량부, 바람직하게는 2-3 중량부의 비로, 산약은 10-20 중량부, 바람직하게는 13-18 중량부의 양으로 배합할 수 있다.

본 발명에 포함된 조성물은 약제학적 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를들어 동충하초 및 경우에 따라 홍삼, 진주, 합개 및 다령을 분말 상태로 만든후에 체에 쳐서 고온 분말상태로 만들고, 우황도 급게 갈아 고온 분말 상태로 만들고, 박출, 복단괴, 우 황출은 증류하여 휘발성 성분을 추출하여 사이클로덱스트린 및 에탄올과 혼합시키고, 구기자, 산수유, 지골과, 구기자, 황련, 갈근, 성지황, 및 경우에 따라 맥문동, 육종공, 사삼, 단삼, 지모, 복령, 황백, 오미자, 복령, 오미자, 복단괴, 황백 및 합해본 각각 5-15 중량부, 바람직하게는 8-12 중량부씩의 양으로 포함할 수 있으며, 홍삼, 오미자 및 오미자는 각각 1-10 중량부, 바람직하게는 3-7 중량부씩의 양으로 배합하고, 그 외 산삼은 각각 0.5-5 중량부, 바람직하게는 2-3 중량부의 비로, 산약은 10-20 중량부, 바람직하게는 13-18 중량부의 양으로 배합할 수 있다. 본 발명에 포함된 조성물은 약제학적 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조할 수 있다.

본 발명에 따르면 조성물은 당뇨병의 치료를 위해 임상적으로 이용하기에 경제학적 분야에서 비용적인 방법에 따른 경우 투여용 제제, 예를들면 분말, 정제, 알벌제, 연제, 현탁제 등의 제제로 제형화시켜 사용할 수 있다.

당뇨병의 치료를 위한 본 발명의 조성물의 투여용량은 환자의 성별, 연령, 건강상태, 치료할 당뇨병의 종류, 중증도, 합병증 등에 따라 적절히 선택할 수 있으나, 일반적으로는 성인(체중 약 70kg)에 대한 1일 용량은 2-6g, 바람직하게는 3내지 4g이다.

본 발명은 이하의 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명된다. 본 발명이 이들에 의해 어떤 식으로든 제한되는 것은 아니다.

[실시예 1]

동충하초 100g을 분쇄하여 미세한 분말상으로 만들었다(1). 우황 10g도 곱게 갈아서 미세한 분말상으로 만들었다(2). 백출 1000g, 복단괴 1500g 및 황출 1500g의 취발성 정유성분을 증류하여 추출하고, 이 추출물을 사이클로헥스트린 5g 및 에탄올 15l 와 혼합하여 갈아서 건조시킨 후, 다시 더 곱게 갈아서 미세한 분말상으로 만들었다(3). 백출, 복단괴 및 황출로부터 취발성 정유성분을 추출한 후의 잔류물에 물을 가하여 여과함으로써 수용액을 분리하고 남은 잔류물을 서축화 250g, 황기 1500g, 수질 500g, 호장근 1000g, 황정 1500g, 귀견우 1500g, 산수유 1500g, 지골피 1500g, 구기자 1500g, 황련 1000g, 달근 1500g 및 영지황 1500g의 12종의 성약과 혼합하여 2시간씩 2회 끓인 후, 이것을 상기에서 분리하여 남은 백출, 복단괴 및 황출의 수용액과 합하여 여과하였다. 이 여액을 비중이 약 1.10-1.20이 되도록 농축시키고 찹고(浸膏)상태로 만든 후, 에탄올을 가하여 75%알콜 용액으로 만들어 12 시간 동안 방치한 후에 여과하고, 여액을 농축하여 고약 상태로 만들었다(4). 이렇게 하여 수득된 (1),(2),(3) 및 (4)를 혼합하여 본 발명에 따른 성분조성을 2.7kg을 수득하였다.

[실시예 2]

동충하초 100g을 분쇄하여 미세한 분말상으로 만들었다(1). 우황 10g도 곱게 갈아서 미세한 분말상으로 만들었다(2). 홍삼 500g, 대추 1000g, 진피 250g 및 황기 1000g도 건조한 후에 찧어 쳐서 그들 분말상태로 만들었다(3). 백출 1000g, 복단괴 1500g 및 황출 1500g의 취발성 정유성분을 증류하여 추출하고, 이 추출물을 사이클로헥스트린 5g 및 에탄올 15l 와 혼합하여 갈아서 건조시킨 후, 다시 더 곱게 갈아서 미세한 분말상으로 만들었다(4). 백출, 복단괴 및 황출로부터 취발성 정유성분을 추출하고 남은 잔류물에 물을 가하고 여과함으로써 수용액을 분리하고 남은 잔류물을 서축화 250g, 황기 1500g, 수질 500g, 호장근 1000g, 황정 1500g, 귀견우 1500g, 산수유 1500g, 지골피 1500g, 구기자 1500g, 황련 1000g, 달근 1500g, 영지황 1500g, 격문동 1000g, 육종동 1000g, 사삼 1000g, 단삼 1000g, 지근 1000g, 복령 1000g, 황벽 1000g, 상백피 1000g, 오미자 1000g, 여내근 1000g, 천화본 1000g, 산각 1500g, 학사 1000g, 하수오 1000g, 대황 500g, 상철 250g 및 으머니 500g과 합하여 2시간씩 2회 끓인 후, 상기에서 분리해 남은 백출, 복단괴 및 황출의 수용액과 합하여 여과하였다. 이 여액을 비중이 약 1.10-1.20이 되도록 농축시키고 찹고(浸膏)상태로 만든 후, 에탄올을 가하여 75% 알콜 용액으로 만들어 12 시간 동안 방치한 후에 여과하고, 여액을 농축하여 고약 상태로 만들었다(5). 이렇게 하여 수득된 (1),(2),(3),(4) 및 (5)를 혼합하여 본 발명에 따른 성분조성을 5kg을 수득하였다.

실험예 1

[실험예 1]

[1. 실험 재료 및 동물 실험 방법]

본 발명의 조성물은 혈당강하효과를 실험하기 위하여 제1형 당뇨병(인슐린 의존형 당뇨병) 및 제2형 당뇨병(인슐린 비의존형 당뇨병) 동물 실험을 실시하였다. 이 실험 동물 실험에서 실험동물들(마우스, 라트, 토끼, 개, 돼지, 닭, 오리, 칠면조, 양, 염소, 소, 돼지, 말, 개, 고양이, 원숭이, 인간)은 25% 이상을 사용함으로써, 당으로 실험하였다.

(1) 제1형 당뇨병(인슐린 의존형 당뇨병)에 대한 혈당강화효과 및 인슐린 농도에 대한 영향

제1형 당뇨병은 바이러스나 환경적 인자들에 의해 췌장의 β 세포가 파괴되어 인슐린 분비가 부족하게 되어 발병한다. 따라서, 실험동물로 NOD 마우스 30마리를 사용하여 이중 10마리는 정상군으로 하고, 나머지 20 마리에 스트렙토조토신을 60mg/kg/일 씩 3일간 연속해서 복강내에 투여하여 췌장의 기능을 저하시켜 제1형 당뇨병 모델동물을 만들고, 이중 10마리는 대조군으로 하여 어떠한 약제도 투여하지 않았으며, 나머지 10마리에는 본 발명의 조성물을 투여하였다. 스트렙토조토신을 반복투여하여 고혈당을 유발시킨 다음, 스트렙토조토신을 최초 투여한지 6일후부터 2주 동안 실시예 1에서 제조된 본 발명의 조성물을 0.3g/kg/일의 용량으로 경구투여하였다. 약물투여 3일후, 1,2주후 및 약물투여를 중단한 3주 및 4주째 까지, 약물을 투여한 후 2시간이 되는 시점에 마우스의 안와정맥총에서 혈액을 채취하여 글루코즈메터(glucose-meter)를 이용하여 혈당을 측정하였다. 측정된 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

제 1 형 당뇨병 모델 NOD 마우스에서의 혈당치(단위=mg/dl)

	약물투여전	3 일	1 주일	2 주일	3 주일	4 주일
정상군 (NOD/3)	150.8 \pm 5.8 (n=10)	-	154.5 \pm 6.7 (n=10)	150.5 \pm 7.3 (n=10)	151.3 \pm 5.6 (n=10)	153 \pm 7.2 (n=10)
대조군	259.0 \pm 4.3 (n=10)	326.4 \pm 7.6 (n=10)	400.6 \pm 5.9 (n=10)	420.7 \pm 7.4 (n=10)	428.2 \pm 5.5 (n=10)	431 \pm 6.9 (n=10)
시험군* (0.3g/kg)	264.0 \pm 6.1 (n=10)	231.8 \pm 8.8 (n=10)	211.3 \pm 6.3 (n=10)	202.5 \pm 9.7 (n=10)	180.6 \pm 7.1 (n=10)	171 \pm 7.5 (n=10)

주) (1) 시험군 = 본 발명의 조성물 0.3g/kg 투여군

(2) $P < 0.05$

또한, 상기와 동일한 방법으로 스트렙토조토신을 사용하여 고혈당을 유발시킨 제1형 당뇨병 모델동물인 NOD 마우스에서 실시예 1에서 제조된 본 발명의 조성물 0.3g/kg/일 투여가 혈당중의 인슐린 농도에 미치는 영향을 다음과 같은 방법으로 측정하였다. 즉, 상기 실험에서 사용된 3개의 실험동물군(정상군, 대조군 및 시험군)으로부터 본 발명의 조성물을 투여한 지 4주째를 경과 하는 시점에 마우스의 경정맥으로부터 혈액을 채취하여 방사성면역측정법(Radioimmunoassay)으로 혈당중의 인슐린 농도를 측정하였다. 측정된 결과는 다음 표 2에 나타내었다.

[표 2]

스트렙토조토신-유발된 제 I 형 당뇨병 모델동물에서의 혈청 인슐린 변화

	인슐린(μ IU/ml)
정상군(ICR)	8.95 ± 1.2 (n=10)
대조군	7.42 ± 0.9 (n=10)
본 발명 조성물 투여군(0.3g/kg)	9.04 ± 1.2 (n=10)

중, 상기 표 1 및 표 2에 기재된 결과로부터, 본 발명의 생약조성물은 스트렙토조토신의 투여에 의해 유발된 제 I 형 당뇨병 모델동물에서 혈당치를 효과적으로 저하시키고 인슐린 농도를 증가시키는 것을 알 수 있었으며, 따라서, 본 발명의 조성물은 제 I 형 당뇨병, 즉 인슐린 의존형 당뇨병에 대한 효과적인 치료제로 사용될 수 있다.

(2) 제 II 형 당뇨병(인슐린 비의존형 당뇨병)에 대한 혈당강화효과

제 II 형 당뇨병은 확실한 기전이 알려져 있지는 않지만 비만 등에 의해 팔초조직의 인슐린에 대한 저항성 증가가 발생하고 이로 인해 고인슐린혈증이 발생하게 된다. 제 II 형 당뇨병 환자의 3 제도는 혈당상승으로 인한 인슐린 분비에 대한 반응도가 감소되어 증상으로 양이 변질되는 것을 인식하지 못하고 계속 인슐린을 투여한다. 이러한 증상을 나타내는 KK 마우스 실험군을 10주간 3개의 투여조군과 1개의 대조군으로 나누고, 대조군은 생약조성물을 10g/kg의 용량으로 투여하고, 실험군은 4개의 용량(0.3, 0.6, 1.2, 2.4g/kg)의 조성물을 본 발명의 조성물을 0.3g/kg 용량의 용량으로 경구 투여하였다. 조성물을 투여한 지 2주간 후에 각각 10주간 10주간 고인슐린혈증으로 인한 혈액을 채취하여 혈당조절제를 이용하여 혈당을 측정하였다. 측정된 결과는 다음 표 3에 나타내었다.

[표 3]

제 II 형 당뇨병 모델 KKA^y 마우스에서의 혈당치(단위=mg/dl)

	약물투여전	3 일	1 주일	2 주일	3 주일	4 주일
대조군 (n=10)	161.0 ± 3.9	164.3 ± 11.9	165.0 ± 10.1	158.5 ± 9.6	160.7 ± 8.1	162.6 ± 7.8
시험군* (n=10)	166.5 ± 5.6	139.0 ± 9.3	145.0 ± 7.7	131.0 ± 5.5	129.1 ± 4.7	120.2 ± 6.9

주) (1) 시험군 = 본 발명의 조성물 투여군 0.3g/kg

(2) P<0.05

본 발명의 생약조성물은 스트렙토조토신-유발된 제 I 형 당뇨병 모델동물에서 혈당치를 효과적으로 저하시키고 인슐린 농도를 증가시키는 것을 알 수 있었으며, 따라서, 본 발명의 조성물은 제 I 형 당뇨병, 즉 인슐린 의존형 당뇨병에 대한 효과적인 치료제로 사용될 수 있다.

[실시예 2]

[본 발명의 조성물과 글리클라자이드의 혈당강화효과 비교실험]

제1형 당뇨병 모델동물인 KK 마우스를 이용하여 다음과 같은 방법에 따라 본 발명의 조성물과 대표적인 설폰닐우레아계 당뇨병 치료제인 글리클라자이드의 혈당강화효과를 비교하여 보았다.

제1형 당뇨병 모델동물인 KK 마우스 30 마리를 각군에 10마리씩이 포함되도록 대조군과 시험 1군 및 시험 2군의 3개의 군으로 나누었다. 대조군에는 생리식염수만을 10ml/kg의 용량으로 투여하고 시험 1군에는 실시예1에서 제조된 본 발명의 조성물을 0.3g/kg, 일의 용량으로 투여하고, 시험2군에는 글리클라자이드를 50mg/kg/일의 용량으로 각각 4주일 동안 투여하였다. 각각의 약물을 투여한지 2시간 후에 마우스의 안와정맥총으로부터 혈액을 채취하여 글루코즈메터를 이용하여 혈당을 측정하였다. 측정된 결과는 다음 표 4에 나타내었다.

[표 4]

제 11 형 당뇨병 동물에서 본 발명의 조성물과 글리클라자이드의 혈당강화효과

	약물투여전	1 주일	2 주일	3 주일	4 주일
대조군 (n=10)	183.1±9.8	183.0±10.4	172.4±10.7	169.6±8.1	178.9±7.9
시험 1 군 (n=10)	183.4±7.6	157.7± 7.1	138.9± 7.9	133.5±6.7	127.0±6.6
시험 2 군 (n=10)	184.0±7.1	149.4± 5.7	148.7±10.1	140.1±5.2	142.1±6.0

주) 시험 1 군 = 본 발명 조성물 0.3g/kg 투여군

시험 2 군 = 글리클라자이드 50mg/kg 투여군

상기 표 4에 기재된 결과로부터, 본 발명의 성약조성물은 투여용량에서 기존에 이미 당뇨병 치료제로서의 효능이 입증된 글리클라자이드에 비해 더 우수한 혈당강화효과를 나타낼 수 있다.

[실시예 3]

[본 발명 조성물과 육미지황환의 혈당강화효과 비교실험]

제1형 당뇨병 모델동물인 KK 마우스를 이용하여 다음과 같은 방법에 따라 본 발명의 조성물과 대표적인 육미지황환을 비교하여 보았다.

제1형 당뇨병 모델동물인 KK 마우스 30 마리를 실험동물로 하여 10마리씩 3개의 군(대조군, 시험 1군 및 시험2군)으로 나누었다. 대조군에는 생리식염수만을 10ml/kg의 용량으로 투여하고 시험1군에는 육미지황환을 0.3g/kg, 일의 용량으로 투여하고, 시험2군에는 본 발명의 조성물을 0.3g/kg 일의 용량으로 4주간 투여하고, 안와정맥총으로부터 혈액을 채취하여 글루코즈메터를 이용하여 혈당을 측정하였다. 측정된 결과는 다음 표 5에 나타내었다.

육미지황환과 본 발명 조성물의 혈당강화효과 비교실험

	약물투여전	1 주일	2 주일	3 주일	4 주일	5 주일
대조군 (n=10)	184.2±6.2	183.1± 9.8	172.6± 4.8	178.1± 5.2	169.6± 7.8	174.2± 6.2
시험 1 군 (n=10)	185.7±5.9	170.7± 7.6	156.1± 6.8	139.7± 8.1	130.5± 4.9	122.5± 7.8
시험 2 군 (n=10)	184.4±7.1	187.6±10.0	179.8±10.0	172.2±13.9	164.3±14.6	170.3±15.7

주) 시험 1 군 = 본 발명의 조성물 0.3g/kg/일 투여군

시험 2 군 = 육미지황환 0.3g/kg/일 투여군

상기 표 3의 1) 자를 살펴보면 본 발명의 조성물 투여군은 1)종의 당뇨병 치료용 한방진제의 육미지황환에 대한 혈당강화 효과를 나타내며, 2)종의 육미지황환을 투여한 실험군을 나타내었다.

이하의 실험예 4, 5 및 6에서는 본 발명의 조성물을 구성하는 17종의 주성약성분의 배합에 의해 나타나는 특정한 당뇨병 치료효과를 입증하기 위하여 이들 주성약성분중의 1종 내지 3종의 약물을 배제 배합한 생약조성물이 본 발명의 조성물과 동등한 효과를 나타낼 수 있는지를 검증하여 보았다.

[실험예 4]

인슐린 비의존형 당뇨병(제2형 당뇨병) 모델동물인 KKA 마우스 40마리를 각군에 10마리씩의 균등되도록 4개의 군으로 나누고, 대조군에는 인슐린수준을 10mg/kg의 용량으로 투여하고, 나머지 세 개의 군에는 실시예1에서 제조된 본 발명의 조성물(A군), 호장근을 배제 것을 제외하고는 실시예1과 동일한 방법으로 16종의 약물을 배합한 조성물(B 군), 및 호장근과 호장근의 약효를 감소시키는 당노병성 열증을 감소시키는 우황 및 동충하초를 배제 것을 제외하고는 실시예1과 동일한 방법으로 14종의 약물을 배합한 조성물(C군)을 각각 투여하여 다음과 같은 방법에 따라 이들의 혈당강화효과를 비교실험하였다. 각각의 조성물을 실험동물에게 4주 동안 투여한 후 안장정맥총으로부터 혈액을 채취하여 글루코즈메터를 이용하여 혈당을 측정하였다. 측정된 혈당은 다음과 같이 나타내었다.

혈당강하효과

	약물투여전	1 주일	2 주일	3 주일	4 주일
대조군(n=10)	165.0±4.6	163.6±7.8	160.7± 8.1	165.0±10.1	164.3± 7.6
A 군 (n=10)	166.1±5.7	158.8±6.9	146.7± 8.9	133.5± 7.7	125.2± 6.7
B 군 (n=10)	164.2±7.3	155.2±6.6	149.8± 5.8	140.1± 7.9	134.5±10.2
C 군 (n=10)	164.0±5.3	162.7±7.7	158.3±11.2	151.8± 8.2	150.7±10.3

[실험예 5]

인슐린 비의존형 당뇨병(제2형 당뇨병) 모델동물인 KKA 마우스 30 마리를 각군에 10마리씩의 실험동물이 포함되도록 3개의 군으로 나누어, 대조군에는 생리식염수만을 10m/kg의 용량으로 경구투여하고, 나머지 2개의 군에는 실시예1에서 제조된 본 발명의 조성물(A군) 및 비교예1의 영향을 받은 것을 제외하고는 실시예1과 동일한 방법으로 15종의 영양성분을 배합한 조성물(B군)을 각각 0.3g/kg의 용량으로 4주 동안 투여하여 혈당강하효과를 비교하여 보았다. 측정된 결과는 다음 표 7에 나타내었다.

표 7

	약물투여전	1 주일	2 주일	3 주일	4 주일
대조군(n=10)	169.0±6.5	167.1±4.9	163.3±8.1	165.5±6.7	164.0±9.1
A 군 (n=10)	168.7±7.7	155.3±8.8	149.4±7.8	131.5±7.4	125.2±5.7
B 군 (n=10)	166.2±6.8	157.4±5.9	155.9±9.2	146.2±7.8	138.9±9.0

인슐린 비의존형 당뇨병 모델동물인 KKA 마우스로 실험한 결과, 비교예1의 영향을 제외한 본 발명의 조성물은 당소와 한 혈당강하작용을 나타냈다. 결과에서 본 발명의 조성물과 B의 조성물의 혈당강하효과가 현저하게 차이남이 없는 이유는, 실험동물에서 인슐린 비의존형 당뇨병 모델동물을 이용한 실험이므로 제1형 당뇨병으로 인해 증가된 인슐린 영향에 크게 말지 않기 때문이다 것으로 추정된다.

[실험예 6]

본 발명의 조성물 제1형 당뇨병을 유발하는 실험동물로 하여금 본 발명을 투여하여 인슐린 처리 그룹과 용량 투여 그룹으로 분류하여 혈당강하효과를 측정하였다.

표 8

	약물투여전	3 일	1 주일	2 주일	3 주일
대조군 (n=10)	189.5±11.8	182.3±14.8	193.3±10.6	205.3±10.5	207.5± 8.0
A 군 (n=10)	189.3± 7.0	171.8± 8.8	167.4± 4.1	159.9± 8.6	153.1± 8.5
B 군 (n=10)	186.8± 7.3	175.5± 7.2	164.0± 6.3	152.6± 7.4	148.0± 9.4
C 군 (n=10)	184.0± 7.6	166.5± 6.8	157.7± 7.1	138.9± 7.9	133.5±10.7

주) A 군 = 본 발명의 조성물 25mg/kg/일 투여군

B 군 = 본 발명의 조성물 90mg/kg/일 투여군

C 군 = 본 발명의 조성물 300mg/kg/일 투여군

본 발명의 조성물 25mg/kg 을 투여군(A군)에 있어서도 장기투여시 출혈강화작용이 나타났으며, 90mg/kg 일 투여군(B군)에 있어서도 출혈강화작용으로 300mg/kg 을 투여군(C군)과 거의 같은 효과를 나타내는 것으로 관찰되었다.

이러한 결과로부터, 본 발명의 다른 조성물의 전체에 대한 투여용량은 성인(평균 체중 70kg)에 대해 1일에 2번씩 6g인 것으로 결정된다. 즉, 본 발명의 투여량은 증감할 수 있다.

[실험예 1]

[급성독성시험]

마우스를 이용하여 본 발명의 조성물의 급성독성의 기준치인 LD₅₀를 구하였다. 실험에 앞서 실험동물을 1일간 절식시켰다.

실험동물로는 39 마우스 50마리를 사용하였으며, 이들 실험동물을 각 편중 10 마리의 5개군으로 나누어 실험하였다. A군은 생리식염수 10mL/kg을 투여하여 대조군으로 사용하였으며, B군에는 실시예1에서 제조된 본 발명의 조성물을 10/kg의 용량의 용량으로 투여하고, C군에는 본 발명의 조성물을 30g/kg의 용량으로 투여하였으며, D군에는 본 발명의 조성물을 60g/kg의 용량으로 투여하고, E군에는 본 발명의 조성물을 100g/kg의 용량으로 투여하였다.

각 군의 5마리의 동물들은 사망하는 용량으로 본 발명의 조성물을 생리식염수에 용해시켜 경구투여하였다. 경구투여한지 24시간 후에 각 편중의 사망한 동물의 수를 확인하였다. 실험결과, B군과 C군에서는 사망한 마우스가 없었고, D군에서는 10마리, E군에서는 20마리의 실험동물이 사망하였다.

LD₅₀를 구하기 위해서는 실험동물의 50%, 즉 마우스 50마리가 사망하는 용량으로 종량투여하여야 하나, 본 발명의 조성물은 물에 잘 녹지 않는 성질이 있으므로 100g/kg이상을 용해시키려면 약물의 부피가 너무 커져서 실험동물에 투여하는데 문제점이 있다.

이러한 실험결과로부터, 본 발명의 조성물을 투여한 후, 이 실험군에서 자혈당 등의 부작용을 초래하는 마우스는 없었으며 LD₅₀는 100g/kg 이상인 것으로 추정된다. 100g/kg 일을 투여하는 것은 체중 70kg으로 환산시 본 발명의 조성물을 1g/kg의 용량으로 투여하는 것과 같은 것으로 본 발명의 조성물은 실질적으로 독성이 거의 없는 안전한 약제인 것으로 판단된다.

(57) 향구의 범위

청구항 1. 주생약성분으로서 동충하초, 우황, 서충화, 황기, 수질, 호장근, 황정, 귀전우, 산수유, 목단피, 지물피, 구기자, 백출, 창출, 황련, 갈근 및 생지황 성분을 함유함을 특징으로 하는 당뇨병 치료용 생약조성물.

청구항 2. 제1항에 있어서, 원료생약의 중량기준으로 동충하초, 우황, 서충화, 황기, 수질, 호장근, 황정, 귀전우, 산수유, 목단피, 지물피, 구기자, 백출, 창출, 황련, 갈근 및 생지황을 0.1-5:0.01-1:0.5-5:10-20:1-10:5-15:10:20:10-20:10-20:10-20:10-20:5-15:10:20:5-15:10-20:10-20의 비로 함유함을 특징으로 하는 당뇨병 치료용 생약조성물.

청구항 3. 제2항에 있어서, 원료생약의 중량기준으로 동충하초, 우황, 서충화, 황기, 수질, 호장근, 황정, 귀전우, 산수유, 목단피, 지물피, 구기자, 백출, 창출, 황련, 갈근 및 생지황을 1:0.1:2.5:15:5:10:15:15:15:15:15:15:15:10:15:10:15:15의 비로 함유함을 특징으로 하는 당뇨병 치료용 생약조성물.

청구항 4. 제1항에 있어서, 추가로 맥문동, 육종용, 사삼, 단삼, 홍삼, 지모, 복령, 황백, 상백피, 오미자, 계내금, 천화분, 대황, 산약, 택사, 하수오, 오배자, 마의, 삼칠, 진주, 및 합개로 구성된 그룹중에서 선택된 1종 이상의 보조생약성분을 함유함을 특징으로 하는 당뇨병 치료용 생약조성물.

청구항 5. 제4항에 있어서, 보조생약성분이 중량기준으로 맥문동, 사삼, 천화분, 육종용, 단삼, 하수오, 상백피, 지모, 택사, 오미자, 복령, 마의, 계내금, 황백 및 합개는 각각 5-15 중량부, 홍삼, 대황 및 오배자는 각각 1-10 중량부, 진주 및 삼칠은 각각 0.5-5 중량부, 및 산약은 10-20 중량부의 비로 배합됨을 특징으로 하는 당뇨병 치료용 생약조성물.

청구항 6. 제5항에 있어서, 보조생약성분이 중량기준으로 맥문동, 사삼, 천화분, 육종용, 단삼, 하수오, 상백피, 지모, 택사, 오미자, 복령, 마의, 계내금, 황백 및 합개는 각각 8-12 중량부, 홍삼, 대황 및 오배자는 각각 3-7 중량부, 진주 및 삼칠은 각각 2-3 중량부, 및 산약은 13-18 중량부의 비로 배합됨을 특징으로 하는 당뇨병 치료용 생약조성물.

청구항 7. 제1항에 있어서, 경구투여용 제제로 제형화된 당뇨병 치료용 생약조성물.

청구항 8. 제7항에 있어서, 경구투여용 제제와 환제, 정제, 캡슐제, 액제 또는 현탁제인 당뇨병 치료용 생약조성물.